

Bicycloheptene誘導体を用いるProstaglandinおよび関連化合物の合成化学的研究

著者	下村 浩己
号	177
発行年	1978
URL	http://hdl.handle.net/10097/15293

氏 名 (本籍) しも むら ひろ み
下 村 浩 己

学 位 の 種 類 薬 学 博 士

学 位 記 番 号 薬 第 1 7 7 号

学位授与年月日 昭和 5 3 年 1 2 月 1 3 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

学 位 論 文 題 目 Bicycloheptene 誘導体を用いる
Prostaglandin および関連化合物の合
成化学的研究

(主 査)

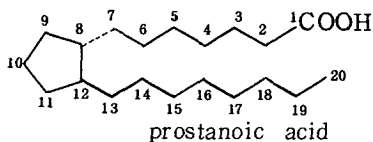
論 文 審 査 委 員 教授 加 藤 鉄 三 教授 山 中 宏

教授 高 野 誠 一

論文内容要旨

本研究は bicyclo [2. 2. 1] heptene 誘導体を用いる prostaglandin (PG) 関連化合物の合成に関するものである。

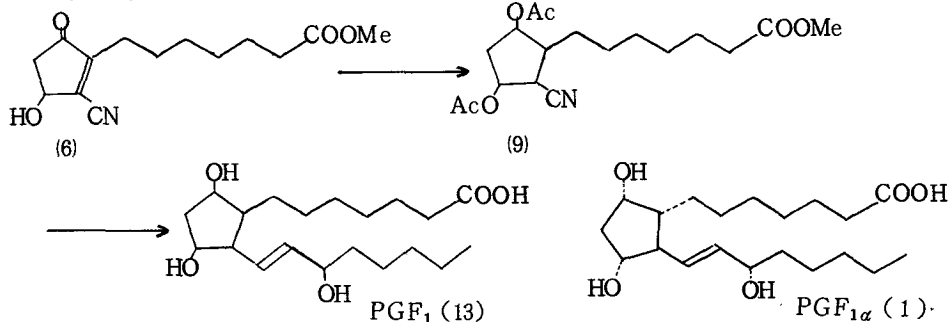
PG は炭素数20個から成る prostanic acid を基本骨格としており、その prostanic acid に水酸基、オキシ基、2重結合の導入された化合物である。



著者はPGの特異な構造及び多様な薬理作用に興味を持ち、その合成を企画し、bicycloheptene 誘導体を用いてPG及びその関連化合物の合成を行なった。

先ず、PG群の中で比較的安定な PG F_{1α} (1)の全合成を試みた。

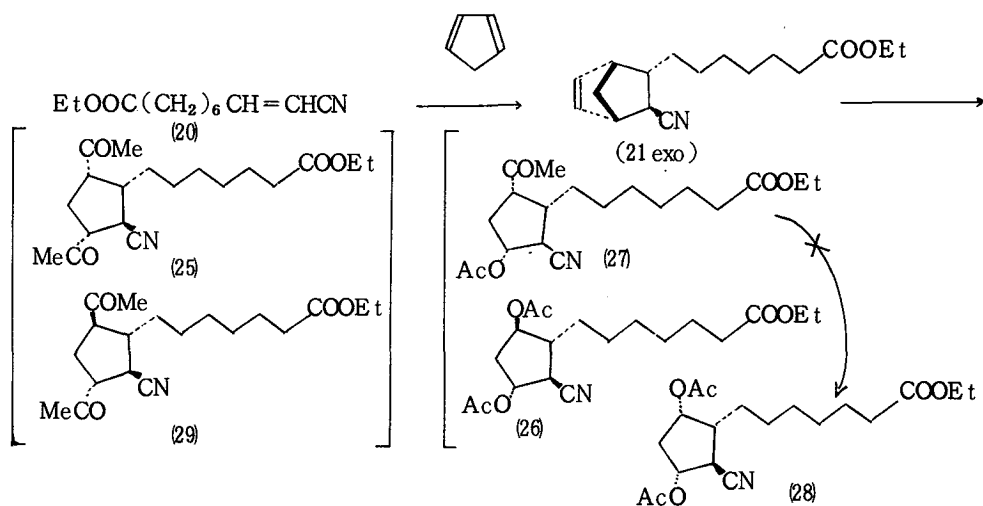
先ず、2-(6'-methoxycarbonylhexyl)-3-cyano-4-hydroxy-2-cyclopentene-1-one(6)を出発物質として選び、(6)から3工程で得られる 1,4-diacetoxy-2-(6'-methoxycarbonylhexyl)-3-cyanocyclopentane (9)を用いて PGF₁ (13)を合成した。(第一章第一節第一款)



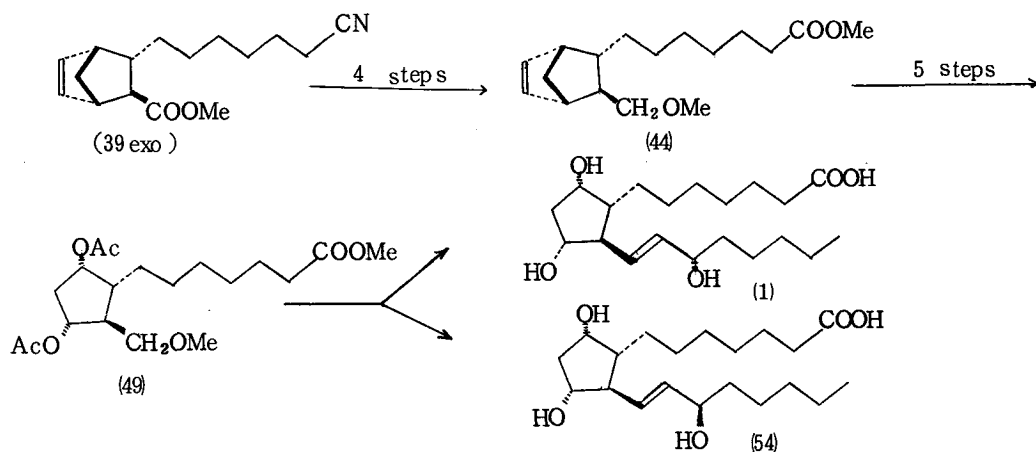
次に(9)の立体配置が PGF_{1α} (1)と一致する化合物(28)を立体選択的に合成することを試みた。即ち、ω-ethoxycarbonyl-trans-2-nonenitrile(20)と cyclopentadiene との Diels-Alder 反応によって exo-2-cyano-endo-3-(6'-ethoxycarbonylhexyl) bicyclo [2. 2. 1] hept-5-ene (21 exo) を得、このものから4工程で 1,4-diacetyl-2-cyano-3-(6'-ethoxycarbonylhexyl)-cyclopentane (25)を得た。

(25)を Baeyer-Villiger 反応に付し、all-trans型の 1,4-diacetoxy-2-(6'-ethoxycarbonylhexyl)-3-cyanocyclopentane (26)と 1-acetoxy-2-cyano-3-(6'-ethoxycarbonylhexyl)-4-acetylcyclopentane (27)を得た。しかしながら目的とする(28)を得ることはできなかった。

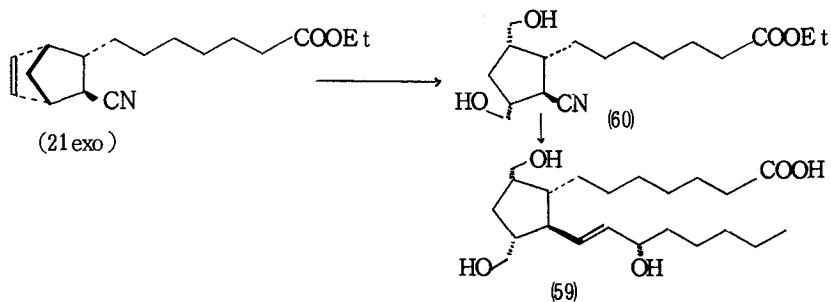
(26)を得たことにより本合成経路の途中で置換基の一部が反転することが判明した。(第一章第一節第二款)



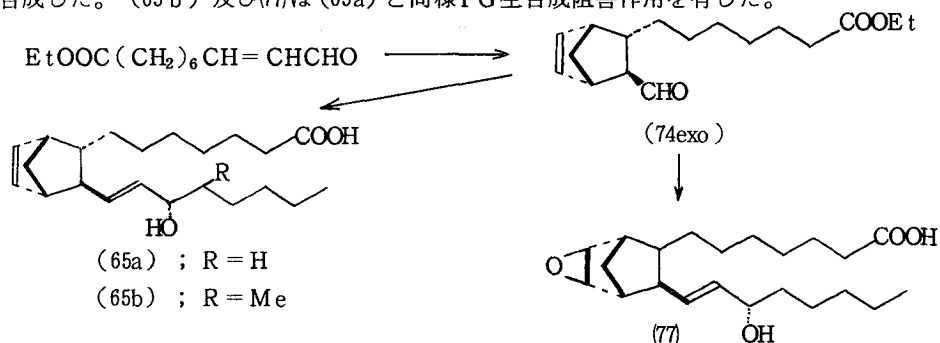
ついで、先の2つの合成経路及び試剤等を改良し、methyl endo-3-(6'-cyanoheptyl)bicyclo [2.2.1] hept-5-en-exo-2-carboxylate (39 exo) を用いて15工程を要して目的の dl-PGF_{1α} (1) 及び dl-15-epi-PGF_{1α} (54) を合成した。(第一章第一節第三款)



ついで、非天然型PG合成の一環として合成が容易なPGF_{1α} 類縁体、9,11-bis(hydroxymethyl)-PGF_{1α} (59) を (21 exo) より数工程で合成した。(59) は平滑筋収縮作用を有した。(第一章第二節第一款)

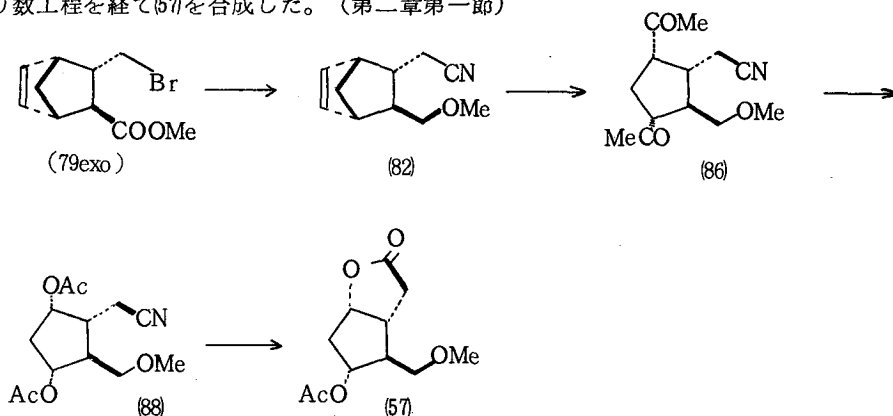


更に著者はPG生合成阻害作用を有する9,11-vinyleno-PGF₁α(65a)及びその誘導体(65b, 77)を合成した。(65b)及び(77)は(65a)と同様PG生合成阻害作用を有した。



次に、PG合成の為の最適中間体と評価されているいわゆる“Corey's lactone”²⁾(57)の合成を試みた。

即ち、methyl ω-bromocrotonate(78)とcyclopentadieneとのDiels-Alder反応によりmethyl endo-3-bromomethylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-exo-2-carboxylate(79exo)を得、このものより数工程を経て(57)を合成した。(第二章第一節)

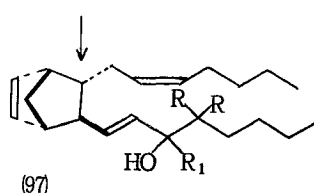
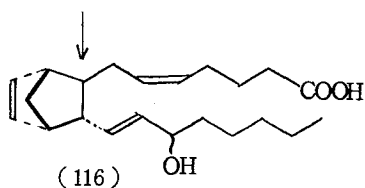
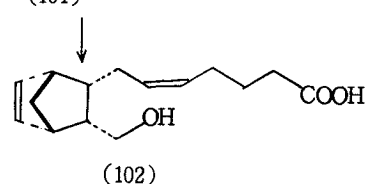
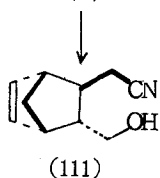
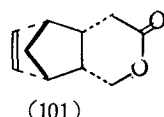
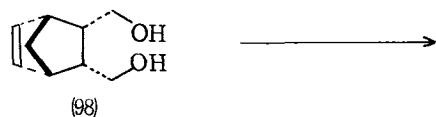
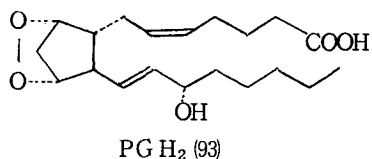
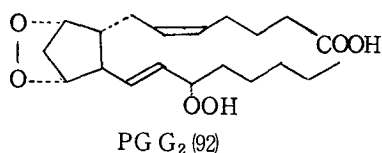


PG生合成経路の中間体として知られていた endoperoxide [PGG₂(92)及びPGH₂(93)]が1973年に単離され、これらの化合物に強い血小板凝集作用のあることが報告された³⁾

著者はこれらの類似化合物として9,11-vinyleno-PGF₂α(97)の合成を試みた。

cis-diol(98)から5工程で得られる endo-3-hydroxymethylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-endo-2-acetic acid δ-lactone(101)を中間体として(97)を合成した。

更に、(97)のジアステレオマー(116)を合成した。これらの化合物は血小板凝集作用及びPGF₂α様の作用を有することが判明した。(第二章第二節)

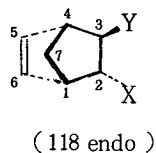
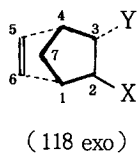


以上、Diels-Alder反応により得られる bicyclo[2.2.1]heptene 誘導体を用いて PGF_{1α}, Corey's lactone 及び各種非天然型 PG を合成することが出来た。

次に著者はこれらの bicycloheptene 誘導体の構造決定及び exo 体 (118 exo)-endo 体 (118 endo) の生成比を検討した。

すなわち、ヨードラクトン化反応あるいは Fraser's rule⁴⁾ を応用しこれらの立体構造を決定した。

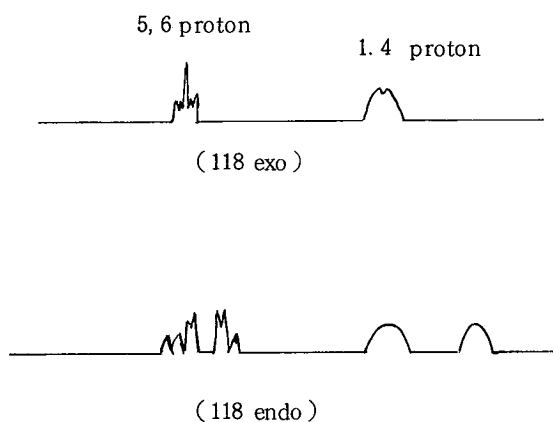
更に、アルキル基を有する dienophile の cyclopentadiene との Diels-Alder 反応はアルキル基の立体効果により "Alder rule" に従わないことを確認した。(第三章第一節)



Y ; alkyl group
X ; COOMe CN
CHO

ついで NMR における化学シフトの差に注目した。

即ち、2 種の付加体 (118 exo) 及び (118 endo) の 1, 4 位及び 5, 6 位 proton の化学シフトの差は、endo 体 (118 endo) の方が exo 体 (118 exo) に比較し各々大きい値を有する。これを利用すれば exo 体及び endo 体の識別が可能であることが判明した。(第三章第二節)



NMR Spectra of (118 exo) and (118 endo)

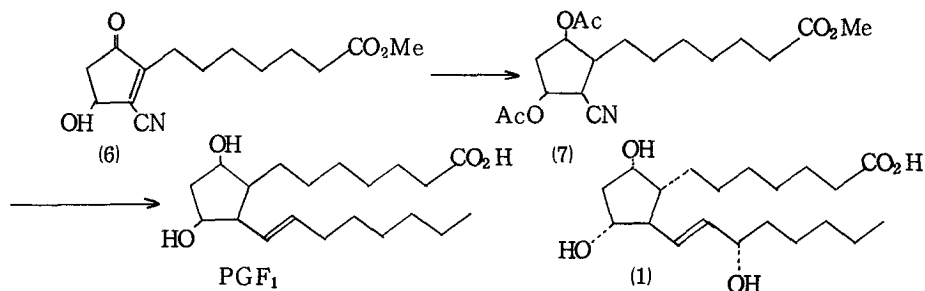
＜ 引 用 文 献 ＞

- 1) J. Katsube and M. Matsui, *Agric. Biol. Chem.*, **35**, 401 (1971).
- 2) E. J. Corey, N. M. Weinhenker, T. K. Schaaf and W. Huber, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 5675 (1969).
- 3) M. Hamberg and B. Samuelsson, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, **70**, 899 (1973);
M. Hamberg, J. Srensson, T. Wakabayashi and B. Samuelsson, *ibid.*, **71**,
345 (1974).
- 4) R. Frazer, *Can. J. Chem.*, **40**, 78 (1962).

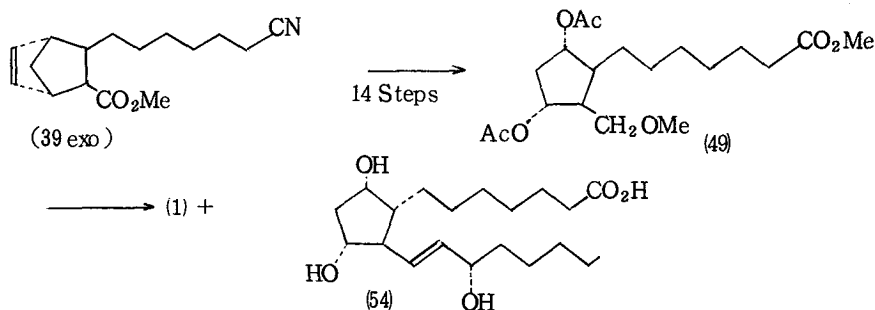
審査結果の要旨

本研究は bicyclo[2.2.1]heptane 誘導体を用いる prostaglandin(以下PG)関連化合物の合成に関するものである。

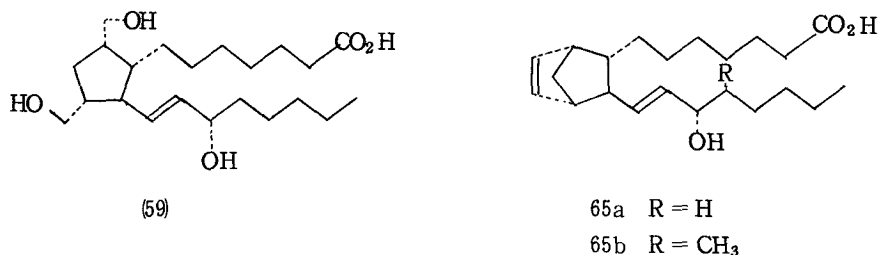
著者は $\text{PGF}_{1\alpha}$ (1) の全合成を目的として、化合物(6)を出発点に、(9)を経て(1)と同一平面構造を有する PGF_1 (13) を合成した。

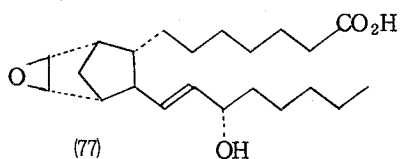


次にこの反応を立体選択的に行うことを試み、まず(28)の合成を試みた。すなわち、(39 exo)を用い14行程を経て(49)に、さらにこれより目的の(1)(dl)を得、さらに15-epi- $\text{PG}_{1\alpha}$ (54)(dl)を合成した。



さらに非天然型PGの合成を試み、 PGF_1 の(59), 9,11-vinyleno- $\text{PGF}_{1\alpha}$ (65a)および、その誘導体 (65b, 77) を得ることができた。59は平滑筋収縮作用を、65a, bおよび77はPG生合成阻害作用を示した。





また bicyclo〔2.2.1〕heptane を用いた Corey lactone 合成を開発した。これを用いることにより PG の合成が容易になるものとする。

以上本研究は Diels-Alder 反応により容易に得られる bicyclo〔2.2.1〕heptene を用いることにより $\text{PGF}_{1\alpha}$, Corey lactone さらに非天然型 PG の合成に成功したものであり, 学位論文として価値あるものとする。